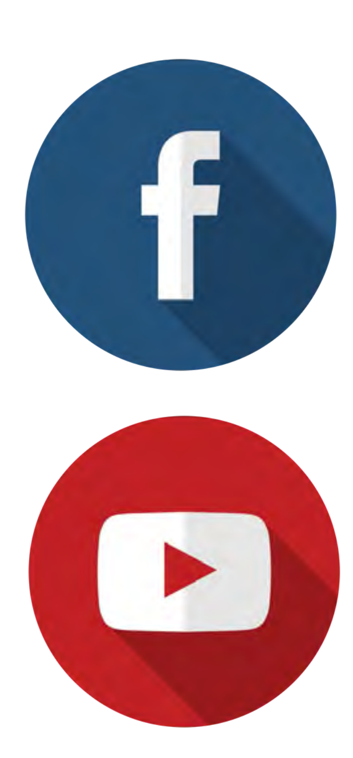
In the name of Allah, the Most Gracious, the Most Merciful







LES SYNDROMES LYMPHOPROLIFERATIFS

INTRODUCTION :

Ce sont des maladies caractérisées par la prolifération malignes des cellules lymphocytaires T et B.

Les tumeurs se distinguent par :

- Le caractère ***monoclonal*** de la prolifération,
- L'***état de différenciation*** des cellules qui prolifèrent :
  - Il peut s'agir d'une prolifération monoclonale ***homogène*** sur ***plan phénotypique*** si les cellules proliférant sont bloquées au même stade de différenciation.
  - Il peut s'agir d'une prolifération monoclonale ***hétérogène*** sur ***plan phénotypique*** si les cellules proliférant sont bloquées à différents stade de différenciation (bien qu'appartenant au même clone).

Les tumeurs sont classées selon le type des cellules lymphoïdes qui la constituent :

- Les lymphomes T :
  La prolifération néoplasique peut porter sur les cellules précurseurs des LT, ou sur les LT périphériques.
  Les cellules expriment CD2 / CD3 / CD5 / CD7 / CD4CD8 ou CD4
- Les lymphomes B :
  La prolifération néoplasique peut porter sur les cellules précurseurs des LB, ou sur les LB périphériques.
  Les cellules expriment CD19 / CD20 / CD22 / CD79a / CD10

Les syndromes lymphoproliferatifs peuvent être en rapport avec :

- des ***translocations chromosomiques*** ou des ***délétion chromosomiques*** ou des ***mutations*** touchant des gènes codant pour des protéines impliquées dans le contrôle de la prolifération cellulaire.
  EX : la délétion du Chr 13, la trisomie 12 et la LLC-B
- Des infections virales,
  EX : EBV et Lymphomes de Burkitt

Nous nous limiterons dans ce cours aux syndromes lymphoprolifératifs B, nous nous intéresserons précisément aux ***Immunogloulinopathies monoclonales*** encore appelées Les ***ypathies monoclonales.***

LES IMMUNOGLOBULINOPATHIES MONOCLONALES

INTRODUCTION :

Elles représentent une entité pathologique caractérisée par :

- Une prolifération maligne des LB,
- Les cellules proliférant sont lymphocytaires, lympho plasmocytaires ou plasmocytaires,
- La production en quantité plus ou moins importante d'***immunoglobulines monoclonales.***

Les exemples en pathologie humaine sont :

- La maladie de KAHLER ou MYELOME MULTIPLE
- La maladie de WALDENSTROME ou Macroglobulinémie de WALDENSTROME,
- La maladie des CHAINE LOURDES,
- La LEUCEMIE LYMPHOIDE CHRONIQUE B (LLC-B)

A) LA MALADIE DE KAHLER / MYELOME MULTIPLE (MM):

1) DEFINITION :
C'est une prolifération maligne monoclonale des LB plasmocytaires, elle touche la moelle osseuse et les lésions sont souvent disséminées (**Multiples**),rarement la prolifération est localisée, elle se présente alors sous la forme d'une tumeur solide : ***le Plasmocytome*** ou ***le Lymphome plasmocytaire*** .
2) Cette prolifération s'accompagne de la production d'une Ig monoclonales sécrétées dans le sérums des patients atteints du MM.
Il peut s'agir d'une :
   - ✓ IgG monoclonale 60 %
   - ✓ IgA monoclonale 20 %
   - ✓ IgD monoclonale 1 – 2 %

   L'Ig monoclonale produite est souvent entière, exceptionnellement incomplète.
3) La sécrétion de l'Ig monoclonale est accompagnée dans ≈ 40 % des cas de la libération dans le sang et dans les urines de monomères ou dimères de chaines légères (κ / λ) ce sont les ***Protéines de Bence Jones (PBJ)***.
Exceptionnellement le MM est non sécrétant : ***l'Immunoglobuline est dans le cytoplasme des plasmocytes.***
4) Le MM est l'apanage des sujets âgés de plus de 50ans, toute fois la maladie a été diagnostiquée chez des patients âgés de 35 ans.
5) La symptomatologie est dominée par les douleurs osseuses, avec des signes radiologiques de déminéralisations osseuses, des images de lacunes ou géodes

des signes de lésions osseuses disséminées au niveau de la voute crânienne à l'emporte pièces donnant un aspect de « crane à tir de plomb » .

6) Physiopathologie :

Les plasmocytes malins produisent d'IL6, IL1β et TNFα.

IL6 :

IL6 est un facteur de croissance pour les plasmocytes, elle est fournie par le clones malin pour entretenir sa propre croissance (action autocrine).

Elle est également fournie, par les cellules stromales, avec d'autres facteurs de croissances (action paracrine).

Ce qui induit une prolifération tumorale intense qui sera détectée au médullogramme et se traduira par une ***Plasmocytose*** > 10 %.

Une telle expansion tumorale se fera inévitablement au dépend des autres clones cellulaires normaux tant Myéloïdes (***cytopénies***) ou Lymphoïdes (**hypogammaglobulinémie**).

La prolifération s'accompagne d'une production importante des Ig monoclonales, inefficace sur le plan immunologique ce qui expose les patients aux complications infectieuses.

Les PBJ sécrétées en excès dans le sang passent dans les urines et risquent de se déposer au niveau des tubules rénaux provoquant des complications rénales.

IL1β , TNFα :

Les cytokines pro inflammatoires stimulent les ostéoclastes sont de ce fait responsables de augmentation de l'activité ostéolytique avec une augmentation du relargage du Ca^{++} (hypercalcémie).

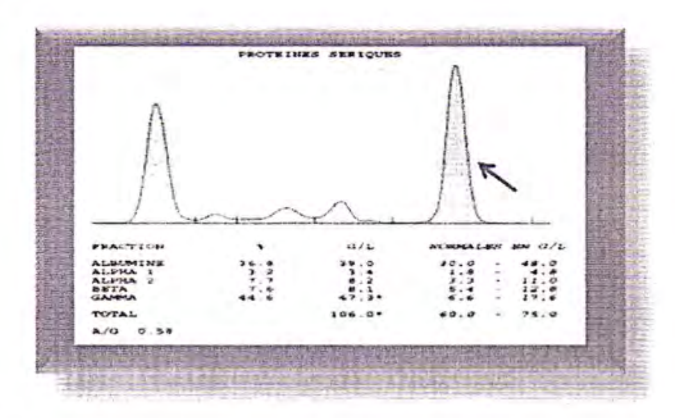
La destruction osseuse permet l'extension tumorale, et se traduit sur le plan radiologiques par des images d'ostéolyses, des tassements vertébraux voir des fractures spontanées.

7) Diagnostic immunologique :

- Au niveau sérique :

  Le dépistage de Ig monoclonale se fait par l'électrophorèse des protéines sériques sur acétate de cellulose.

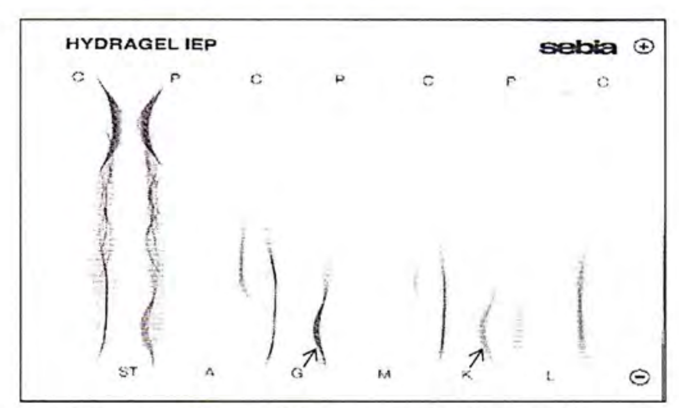
  La présence du composant monoclonal se traduit par la présence d'un ***Pic monoclonal au niveau de la zone des γ globulines*** Fig(1).



Fig(1) La présence d'un pic monoclonal au Protéinogramme.

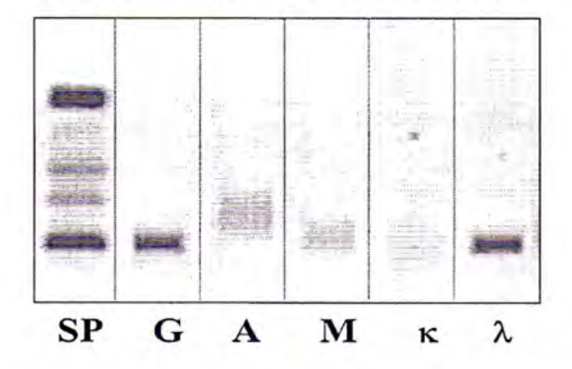
- L'identification de la chaine lourde et de la chaine légère du composant monoclonal se fait par les techniques d'immun précipitation sur milieu gélifié telle l'***immunoélectrophorèse (IEP)*** ou l'***immuno fixation (IFX)***.

Immunoélectrophorèse

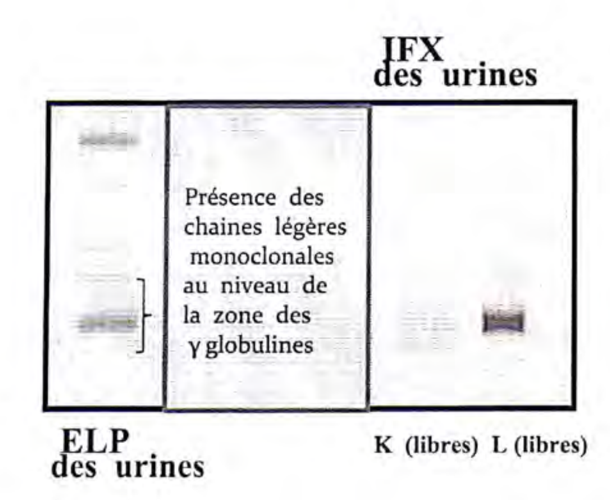


IEP des protéines sériques par Didier Le Carrer et Laboratoires Sebia – Editions FM-BIO, 2005.

IMMUNOFIXATION



➢ Au niveau des urines :
Sur un échantillon des urines des 24h, on recherche les PBJ après estimation de la protéinurie des 24h par :
Une électrophorèse des protéines urinaires
Une IEP des protéines urinaires / IFX / IDD, pour identifier la chaine légère monoclonale.



B) LA MACROGLOBULINEMIE DE WALDENSTROME :

1) DEFINITION : (homme > 50 ans)
C'est une prolifération maligne monoclonale des LB à tous les stades de différenciation du petit lymphocyte au grand lymphocyte c'est une prolifération hétérogène ***lympho-plasmocytaire.***
Les cellules néoplasiques infiltrent la moelle osseuse puis envahissent le Foie(***Hépatomégalie***) et la rate(***Splénomégalie***) puis les ganglions (***Adénopathies***).
Il y a production d' IgM monoclonales pentamériques (***19S***).

2) Physiopathologie :
Les Ig monoclonales produites en grandes quantités, sont de PM élevé, ce qui va induir une hyperviscosité sanguine.
La circulation sanguine est perturbée surtout au niveau de la micro-circulation (***les petits vaisseaux***).
Les lésions sont variables selon l'organe atteint :
   - ➢ Au niveau de la peau : des lésions hémorragiques,
   - ➢ Au niveau du cœur : des lésions ischémiques,
   - ➢ Au niveau de l'œil : des lésions hémorragiques avec trouble de la vision voir cécité,
   - ➢ Au niveau du SNC : des crises d'épilepsie, coma, neuropathies...

Ces Ig monoclonales peuvent avoir une activité auto anticorps :
Il peut s'agir :

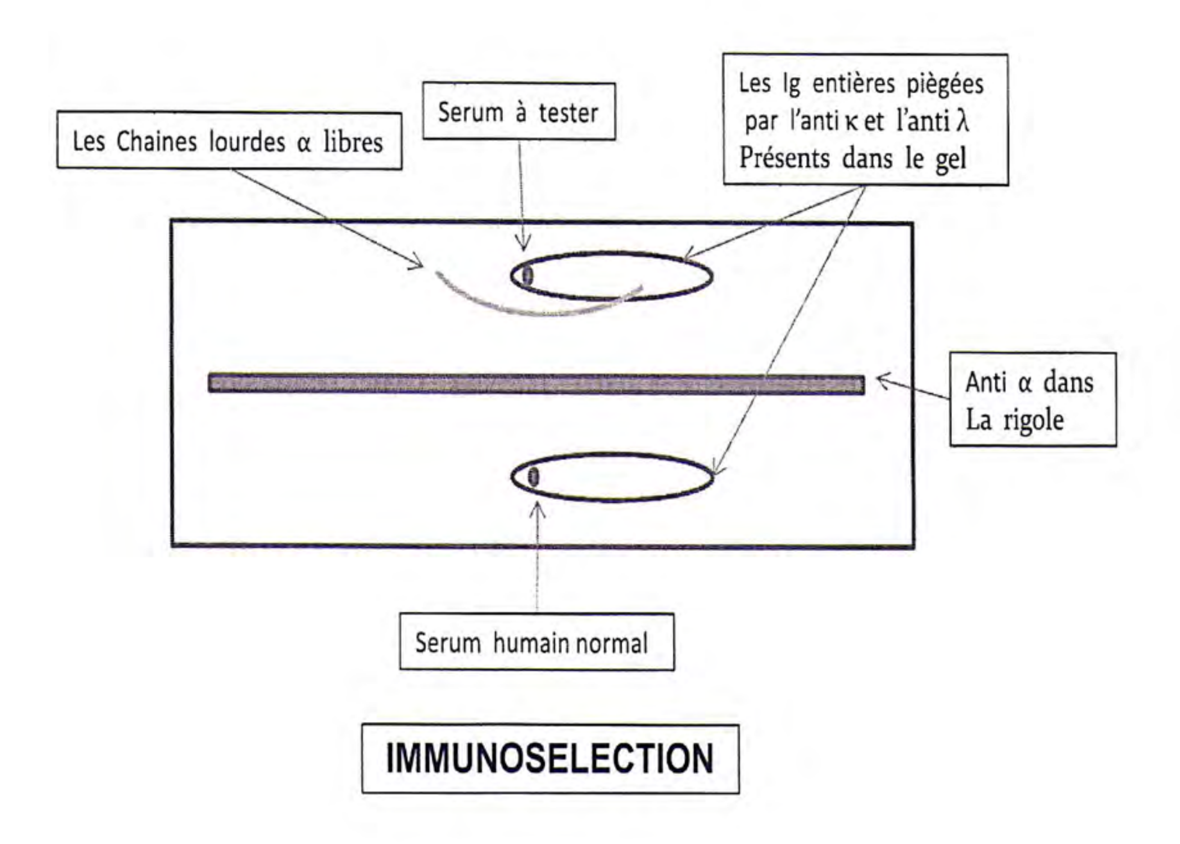
- d'une IgM anti IgG (***activité facteurs rhumatoïdes***),
- d'une IgM anti antigène érythrocytaire du système (Ii) responsable D'une ***anémie hémolytique auto immune*** due à des agglutinines froides. L'affinité des IgM monoclonale augmente à basse T° ,les GR sont alors Recouverts d'Ac et gênent la circulation dans les petits vaisseaux provoquant La cyanose des extrémités ou acrocyanose (**Σ^d de RAYNAUD**) ; Une élévation de la T° (15° – 20 °) est favorable à l'activation du système Du complément sérique et l'hémolyse intra vasculaire a lieu.

3) Diagnostic immunologique :
Repose sur l'électrophorèse et IEP / IFX des protéines sériques et urinaires

C) LA MALADIE DES CHAINES LOURDES:

1) LA MALADIE DES CHAINES LOURDES ALPHA (α) :

Encore appelé le ***lymphome méditerranéen*** car il est très fréquent au niveau du pourtour méditerranéen, cette maladie touche les enfants et les sujets jeunes (20 ans).
La prolifération est lympho plasmocytaire localisée au niveau du tissu lymphoïde associé à la muqueuse intestinale (intestin grêle) avec une extension lymphatique, aux ganglions mésentériques.
La symptomatologie est digestive à type de diarrhées et de Σ^d de malabsorption.
Sur le plan biologique on assiste à une production de chaines lourdes Alpha complètes ou incomplètes avec une tendance à la polymérisation et sans chaines légères.
Le diagnostic immunologique repose sur l'EPP qui peut être normale ou montrant la présence d'un composant monoclonal en βγ ; et sur l'immuno sélection.
La recherche des chaines lourdes Alpha dans les urines est sans intérêt car les chaines lourdes ont tendance à se polymériser.



IMMUNOSELECTION

2) LA MALADIE DES CHAINES LOURDES GAMMA (γ) :

C'est une prolifération lympho plasmocytaire à localisation ganglionnaire, splénique et médullaire sans lésions d'ostéolyse.

Le diagnostic repose sur l'EPP des protéines sériques et urinaires avec l'identification du composant monoclonal par l'IEP / IFX.

3) LA MALADIE DES CHAINES LOURDES MU (μ) :

C'est une prolifération lympho plasmocytaire à localisation ganglionnaire, splénique et médullaire sans lésions d'ostéolyse avec la production d'une chaine μ monoclonale.

Elle est souvent retrouvée dans un contexte de LLC-B.

D) **LA LEUCEMIE LYMPHOIDE CHRONIQUE B (LLC-B):**

Maladie à prédominance masculine, elle touche les sujets agés de plus de 50 ans.
La prolifération est monoclonale monomorphe :

- Il peut s'agir d'une prolifération lymphocytaire où les LB sont à faible densité en IgM, IgD ou parfois IgM+,
  exprimant le phénotype CD19+, CD20+, CD22+, CD5+, CD23+
  C'est la LLC-B bénigne à évolution lente.
- Il peut s'agir d'une prolifération pro lymphocytaire où les LB sont IgM -, IgD - avec la présence d'une chaine µ intra cytoplasmique ;la splénomégalie est très importante.
  C'est la LPL-B de mauvais pronostic.

L'infiltration tumorale touche la moelle osseuse, les ganglions, le foie, et la rate.
Le diagnostic repose sur:

- Le frottis sanguin
- L'immunophénotypage par la Cytométrie de flux (hyper lymphocytose sanguine et médullaire).
- L'EPP sériques à la recherche d'un composant monoclonal,
  dans 10 % des cas on a la production d'une IgM monoclonale ou d'une chaine µ monoclonale.

Elle peut se compliquer d'un déficit immunitaire secondaire à l'hypogamma globulinémie, ou d'une anémie hémolytique auto immune.